Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 55 dell'8 marzo 1999 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 8 marzo 1999** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

N. 49

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «EXELON». (Decreto n. 53/99).

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «NOVONORM». (Decreto n. 54/99).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999. — *Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «EXELON».* (Decreto n. 53/99) *Pag.* 5

Allegato I Riassunto delle caratteristiche del prodotto » 7

Allegato II - Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione e condizioni o limitazioni di fornitura e utilizzazione » 35

Allegato III - Etichettatura e foglio illustrativo » 36

DECRETO MINISTERIALE 18 febbraio 1999. — *Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «NOVONORM».* (Decreto n. 54/99) » 65

Allegato I Riassunto delle caratteristiche del prodotto » 67

Allegato II Titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione e condizioni o limitazioni di fornitura e utilizzazione » 88

Allegato III - Etichettatura e foglio illustrativo » 89

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «EXELON rivastigmina». (Decreto n. 53/99).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/066/001 EXELON 1,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;
EU/1/98/066/002 EXELON 1,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;
EU/1/98/066/003 EXELON 1,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale;
EU/1/98/066/004 EXELON 3 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;
EU/1/98/066/005 EXELON 3 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;
EU/1/98/066/006 EXELON 3 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale;
EU/1/98/066/007 EXELON 4,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;
EU/1/98/066/008 EXELON 4,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;
EU/1/98/066/009 EXELON 4,5 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale;
EU/1/98/066/010 EXELON 6 mg capsule rigide confezioni di blister da 28 via orale;
EU/1/98/066/011 EXELON 6 mg capsule rigide confezioni di blister da 56 via orale;
EU/1/98/066/012 EXELON 6 mg capsule rigide confezioni di blister da 112 via orale.

Titolare A.I.C. Novartis Europharm Limited Winblehurst Road Horsham West Sussex RH12 4AB UK.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 12 maggio 1998, n C(98) 1306 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «EXELON rivastigmina» notificata alla Repubblica italiana il 14 maggio 1998 e pervenuta a questa amministrazione l'8 giugno 1998;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997: Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe C la specialità medicinale EXELON;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «EXELON rivastigmina» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «EXELON rivastigmina», nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

EXELON 1,5 mg capsule rigide - confezioni di blister da 28 via orale, n. 034078016/E (in base 10) 10HZB0 (in base 32);

EXELON 1,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078028/E (in base 10) 10HZBD (in base 32);

EXELON 1,5 mg capsule rigide - confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078030/E (in base 10) 10HZBG (in base 32);

EXELON - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 - via orale, n. 034078042/E (in base 10) 10HZBU (in base 32);

EXELON - 3 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078055/E (in base 10) 10HZC7 (in base 32);

EXELON - 3 mg - capsule rigide -. confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078067/E (in base 10) 10HZCM (in base 32);

EXELON - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 - via orale, n. 034078079/E (in base 10) 10HZCZ (in base 32);

EXELON - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078081/E (in base 10) 10HZD1 (in base 32);

EXELON - 4,5 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078093/E (in base 10) 10HZDF (in base 32);

EXELON - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 28 - via orale, n. 034078105/E (in base 10) 10HZDT (in base 32);

EXELON - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 56 - via orale, n. 034078117/E (in base 10) 10HZF5 (in base 32);

EXELON - 6 mg - capsule rigide - confezioni di blister da 112 - via orale, n. 034078129/E (in base 10) 10HZFK (in base 32).

Titolare A.I.C.. Novartis Europharm Limited - Winblehurst Road Horsham West Sussex RH12 4AB - UK.

Art. 2.

La specialità medicinale EXELON rivastigmina è classificata in classe C. Il regime di fornitura della specialità è il seguente: da vendersi dietro presentazione di ricetta medica non rinnovabile, rilasciata dallo specialista esperto nella gestione della demenza di Alzheimer.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Novartis Europharm Limited - Winblehurst Road Horsham - West Sussex RH12 4AB (UK).

Roma, 18 febbraio 1999

Il Dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO 1
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXELON 1,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 1,5 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato.o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin

non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare aguidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza $\geq$ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza $\geq$ 5% e $\geq$ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitareun miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e dominio specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi stumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		Ultima osservazione effettuata	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg N=473**	**Placebo N=472**	**Rivastigmina 6-12 mg N=379**	**Placebo N=444**
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* p<0.05, **<0.01, ***p<0.001

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetutecondotti su ratti, topi, canihanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests*in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg , tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placentaed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXELON 3 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 3 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin

non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare aguidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza $\geq$ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza $\geq$ 5% e $\geq$ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitareun effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e domino specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		**Ultima osservazione effettuata**	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg** N=473	**Placebo** N=472	**Rivastigmina 6-12 mg** N=379	**Placebo** N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* p<0.05, **<0.01, ***p<0.001

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetutecondotti su ratti, topi, canihanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests*in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg , tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placentaed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXELON 4,5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 4,5 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare).

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin

non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza $\geq$ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza $\geq$ 5% e $\geq$ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitareun effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e domino specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		**Ultima osservazione effettuata**	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg** N=473	**Placebo** N=472	**Rivastigmina 6-12 mg** N=379	**Placebo** N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* p<0.05, **<0.01, ***p<0.001

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests*in vitro* e *in vivo*, ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg ; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placentaed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXELON 6 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene rivastigmina idrogeno tartrato pari a 6 mg di rivastigmina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Somministrazione: La rivastigmina va somministrata due volte al giorno, a colazione e a cena. Le capsule vanno deglutite intere.

Dose iniziale: 1,5 mg due volte al giorno.

Titolazione del dosaggio: La dose iniziale raccomandata è di 1,5 mg due volte al giorno. Se questa dose risulta ben tollerata per almeno due settimane di trattamento, potrà essere aumentata a 3 mg due volte al giorno. Successivi aumenti a 4,5 e poi a 6 mg due volte al giorno dovranno sempre basarsi sulla buona tollerabilità, per almeno due settimane, della dose in corso di somministrazione.

Se durante il trattamento compaiono effetti avversi (es. nausea, vomito, dolore addominale, perdita dell'appetito) o perdita di peso, questi potrebbero rispondere alla sospensione di una o più dosi del farmaco. In caso di persistenza degli effetti collaterali la dose giornaliera deve essere temporaneamente ridotta alla dose precedente ben tollerata.

Dose di mantenimento: La dose efficace è da 3 a 6 mg due volte al giorno; per raggiungere il massimo beneficio terapeutico i pazienti devono essere mantenuti al più alto dosaggio ben tollerato. La dose massima raccomandata è di 6 mg due volte al giorno.

Il trattamento di mantenimento puo' essere continuato fino a quando sia riscontrabile un beneficio terapeutico. Pertanto il beneficio clinico della rivastigmina deve essere rivalutato regolarmente, in particolare per i pazienti trattati con dosi inferiori a 3 mg due volte al giorno. Quando non sia piu' riscontrabile un effetto terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. La risposta individuale alla rivastigmina non è prevedibile.

Non è stato studiato l'effetto terapeutico in studi clinici controllati verso placebo della durata di oltre 6 mesi.

Insufficienza renale e epatica: A causa dell'aumentata esposizione al farmaco, in caso di insufficienza renale o compromissione epatica lieve o moderata, la posologia deve essere accuratamente titolata a seconda della tollerabilita' individuale.

Uso nei bambini
La rivastigmina non deve essere utilizzata nei bambini

4.3 Controindicazioni

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con:

- ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione.
- grave compromissione della funzionalità epatica, poichè il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e terapia della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo con le attuali linee guida. La terapia con rivastigmina deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente.

L'impiego di rivastigmina in pazienti con demenza di tipo Alzheimer di grado severo, o in altri tipi di demenza, o in altri tipi di disturbi della memoria (es. declino cognitivo correlato all'età) non è stato oggetto di studio.

Disturbi gastrointestinali quali nausea e vomito, si possono verificare in modo particolare all'inizio del trattamento e/o in occasione di incrementi posologici. Questi effetti si verificano piu' frequentemente nelle donne. I pazienti con malattia di Alzeheimer tendono a perdere peso. L'uso degli inibitori delle colinesterasi, rivastigmina compresa, è stato associato a perdita di peso in questi pazienti. Durante la terapia il peso corporeo dei pazienti deve essere controllato.

Come con altri colinomimetici si deve prestare attenzione alla somministrazione di rivastigmina in pazienti con sindrome del nodo del seno o disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco atrio-ventricolare)

Come altri farmaci colinergici la rivastigmina può provocare un aumento delle secrezioni acide gastriche. Sebbene con l'uso di rivastigmina non si sia verificato un aumento dell'incidenza di ulcera rispetto al placebo, è consigliabile particolare prudenza nel trattamento di pazienti con ulcera gastrica o duodenale in fase attiva o in pazienti predisposti.

Gli inibitori delle colinesterasi devono essere prescritti con cautela a pazienti con anamnesi positiva di asma o broncopneumopatia ostruttiva.

I colinomimetici possono causare o aggravare ostruzioni urinarie e crisi convulsive. Anche se con rivastigmina questi fenomeni non sono stati osservati, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti predisposti a questo tipo di disturbi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

In studi su volontari sani nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata fra rivastigmina e digossina, warfarin, diazepam o fluoxetina. L'aumento del tempo di protrombina indotto da warfarin

non è modificato dalla somministrazione di rivastigmina. Con la somministrazione concomitante di digossina e rivastigmina non sono stati osservati effetti indesiderati sulla conduzione cardiaca.

Considerando il suo metabolismo, appaiono improbabili interazioni farmacometaboliche, sebbene la rivastigmina possa inibire il metabolismo di altri farmaci mediato dalle butirrilcolinesterasi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza: Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale in ratti e conigli, ad eccezione delle dosi alle quali si è manifestata tossicità nella madre. In studi peri-postnatali nel ratto, è stato osservato un aumento del tempo di gestazione. La sicurezza della rivastigmina nella gravidanza umana non è stata ancora accertata e pertanto, durante la gravidanza, essa deve essere somministrata solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte. Non è noto se la rivastigmina sia escreta nel latte umano e quindi le donne trattate con rivastigmina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

La malattia di Alzheimer può causare una graduale perdita della capacità di guidare o compromettere l'abilità di usare macchinari. Inoltre la rivastigmina può indurre vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o in concomitanza con l'aumento della dose.

Quindi la capacità dei pazienti Alzheimer trattati con rivastigmina di continuare a guidare o utilizzare macchine complesse deve essere abitualmente valutata dal medico curante.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti avversi più frequenti (incidenza $\geq$ 5% e due volte superiore a quella del placebo) sono astenia, anoressia, vertigini, nausea, sonnolenza e vomito. Le donne sono risultate maggiormente sensibili a nausea, vomito, perdita dell'appetito e perdita di peso.

Altri frequenti effetti avversi (incidenza $\geq$ 5% e $\geq$ placebo) sono stati dolore addominale, traumi accidentali, agitazione, confusione, depressione, diarrea, dispepsia, cefalea, insonnia, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Altri effetti avversi comuni sono stati: aumentata sudorazione, malessere, perdita di peso e tremore.

Sono stati osservati rari casi di angina pectoris, emorragia gastrointestinale e sincope.

Non sono state osservate apprezzabili anomalie dei valori di laboratorio.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi: La maggior parte degli episodi di sovradosaggio accidentale sono stati asintomatici e quasi tutti i pazienti interessati hanno proseguito il trattamento con rivastigmina. Nei casi di sovradosaggio sintomatico si sono osservati: nausea, vomito, diarrea. Nella maggior parte di questi pazienti non è stato necessario un intervento terapeutico. Si è verificato un caso di ingestione di 46 mg; dopo un trattamento conservativo il paziente si è completamente ripreso in 24 ore.

Trattamento: Poiché la rivastigmina ha una emivita plasmatica di circa 1 ora e la durata dell'inibizione dell'acetilcolinesterasi è di circa 9 ore, in caso di sovradosaggio asintomatico si raccomanda di non somministrare altre dosi di rivastigmina nelle successive 24 ore. Nei casi di sovradosaggio accompagnati da nausea e vomito gravi, si deve prendere in considerazione l'uso di antiemetici. In caso di comparsa di altra sintomatologia, si dovrà predisporre un opportuno trattamento sintomatico.

Nei casi di grave sovradosaggio si può utilizzare atropina. Si raccomanda una dose iniziale di 0,03 mg/kg per via intravenosa di solfato di atropina, con successivi adeguamenti posologici conformemente alla risposta clinica. È sconsigliato l'uso di scopolamina come antidoto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'acetilcolinesterasi, codice ATC: N07AA

La rivastigmina è un inibitore dell'acetilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici funzionalmente integri. La rivastigmina può quindi esercitareun effetto miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

La rivastigmina interagisce con il suo enzima bersaglio formando un complesso a legame covalente che inattiva temporaneamente l'enzima. Nell'uomo, una dose orale di 3 mg riduce l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale di circa il 40% nella prima ora e mezza dalla somministrazione. L'attività dell'enzima ritorna ai livelli basali dopo circa 9 ore dal raggiungimento dell'effetto inibitorio massimo. Nei pazienti con malattia di tipo Alzheimer, l'inibizione dell'acetilcolinesterasi a livello del liquido cerebrospinale ad opera della rivastigmina è risultata dipendente dalla dose fino a 6 mg somministrata due volte al giorno, che è stata la massima dose testata.

Studi clinici

La valutazione dell'efficacia di rivastigmina è stata effettuata mediante l'uso di tre strumenti di valutazione indipendenti e domino specifici, verificati ad intervalli regolari durante periodi di trattamento della durata di 6 mesi. Questi strumenti sono la ADAS-Cog (una valutazione della capacità cognitiva), la CIBIC-Plus (una valutazione globale del paziente da parte del medico considerando quanto riportato anche dal "caregiver"), e la PDS (una valutazione effettuata dal "caregiver" delle normali attività quotidiane quali l'igiene personale, la capacità di alimentarsi, di vestirsi, di effettuare faccende domestiche, di fare acquisti, il mantenimento della capacità di orientarsi nell'ambiente circostante come pure il coinvolgimento in attività relative alla gestione del denaro, ecc.).

I risultati dei pazienti con risposta clinicamente significativa, emersi dall'analisi combinata di due degli studi, a dose flessibile, su tre studi pivotal multicentrici della durata di 26 settimane, condotti in pazienti affetti da demenza di tipo Alzheimer di grado lieve o moderatamente grave sono indicati nella Tabella 1, riportata piu' oltre. In questi studi era stato definito a priori quale miglioramento rilevante dal punto di vista clinico un miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog, un miglioramento della CIBIC-Plus o un miglioramento di almeno il 10 % della PDS.

Viene inoltre fornita, nella stessa tabella, una definizione a posteriori della risposta. La definizione secondaria della risposta richiedeva un miglioramento di 4 punti o piu' della ADAS-Cog, con nessun peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS. La dose media nei responders del gruppo 6-12 mg, corrispondente a questa definizione, era di 9,3 mg. È importante notare che le scale utilizzate in questa indicazione variano, e il confronto diretto dei risultati per agenti terapeutici differenti non è valido.

Tabella 1

	Pazienti con risposta clinicamente significativa (%)			
	Intent to Treat		**Ultima osservazione effettuata**	
Misurazione della risposta	**Rivastigmina 6-12 mg** N=473	**Placebo** N=472	**Rivastigmina 6-12 mg** N=379	**Placebo** N=444
ADAS-Cog: miglioramento di almeno 4 punti	21***	12	25***	12
CIBIC-Plus:miglioramento	29***	18	32***	19
PDS: miglioramento di almeno il 10%	26***	17	30***	18
Miglioramento di almeno 4 punti della ADAS-Cog senza peggioramento della CIBIC-Plus e della PDS	10*	6	12**	6

* $p<0.05$, **<0.01, ***$p<0.001$

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: La rivastigmina viene assorbita in modo rapido e completo. Il picco delle concentrazioni nel plasma viene raggiunto entro 1 ora circa. Come conseguenza dell'interazione tra il farmaco ed il suo enzima bersaglio, l'aumento della biodisponibilità è circa 1,5 volte superiore rispetto a quello atteso con l'aumento della dose. Alla dose di 3 mg la biodisponibilità assoluta risulta del 36% ± 13% circa. L'assunzione di rivastigmina con il cibo ritarda l'assorbimento (t_{max}) di 90', riduce i valori di C_{max} ed aumenta l'AUC di circa il 30%.

Distribuzione: La rivastigmina ha un debole legame con le proteine plasmatiche (40% circa). Attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica e ha un volume apparente di distribuzione compreso tra 1,8 e 2,7 l/kg.

Metabolismo: La rivastigmina viene metabolizzata in modo rapido ed esteso (emivita plasmatica di circa 1 ora) nel metabolita decarbamilato, principalmente per idrolisi da parte della colinesterasi. In vitro, questo metabolita mostra un trascurabile effetto di inibizione dell'acetilcolinesterasi (<10%). In base agli studi in vitro e sugli animali, i principali isoenzimi del citocromo P450 sono coinvolti in misura trascurabile nel metabolismo della rivastigmina. Dopo somministrazione intravenosa di 0,2 mg la clearance totale plasmatica di rivastigmina è di circa 130 l/h e si riduce a 70 l/h dopo somministrazione intravenosa di 2,7 mg.

Escrezione: Non è stata rilevata la rivastigmina immodificata nell'urina; l'escrezione renale dei metaboliti rappresenta la principale via di eliminazione. Dopo la somministrazione di ^{14}C-rivastigmina, l'eliminazione renale è risultata rapida e praticamente completa (> 90%) nelle 24 ore. Meno dell'1% della dose somministrata viene escreto nelle feci. Non si evidenzia alcun accumulo di rivastigmina o del metabolita decarbamilato in pazienti con malattia di tipo Alzheimer.

Soggetti anziani: Sebbene la biodisponibilità della rivastigmina sia maggiore nei soggetti anziani rispetto a volontari sani giovani, gli studi condotti su pazienti Alzheimer di età compresa fra 50 e 92 anni non hanno segnalato nessuna modifica della biodisponibilità con l'età.

Soggetti con compromissione della funzionalità epatica: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono ripettivamente del 60% circa e più di due volte superiori nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani.

Soggetti con insufficienza renale: I valori di C_{max} e AUC della rivastigmina sono più di due volte superiori nei soggetti con insufficienza renale moderata rispetto ai soggetti sani: tuttavia i valori di C_{max} e AUC della rivastigmina in soggetti con insufficienza renale grave non sono modificati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute condotti su ratti, topi, cani hanno dimostrato effetti attribuibili soltanto ad un'eccessiva azione farmacologica. Non è stata osservata alcuna tossicità per gli organi bersaglio. A causa della sensibilità dei modelli animali usati non sono stati raggiunti margini di sicurezza relativi all'esposizione nell'uomo.

La rivastigmina è risultata priva di attività mutagena in una batteria standard di tests*in vitro* e *in vivo,* ad eccezione di un test di aberrazione cromosomica in linfociti periferici umani alla dose di 10^4volte la massima dose somministrata in clinica. Il test del micronucleo *in vivo* è risultato negativo.

Non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità negli studi in topi, ratti alla dose massima tollerata, sebbene l'esposizione alla rivastigmina e ai suoi metaboliti sia stata inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo. Se rapportata alla superficie corporea, l'esposizione alla rivastigmina ed ai suoi metaboliti è risultata approssimativamente equivalente alla dose massima giornaliera consigliata nell'uomo di 12 mg ; tuttavia, in confronto alla dose massima nell'uomo, nell'animale è stato raggiunto un valore multiplo di circa 6 volte.

Negli animali la rivastigmina attraversa la placentaed è escreta nel latte. Studi per via orale in ratte e coniglie gravide non hanno fornito indicazioni sul potenziale teratogenico della rivastigmina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gelatina; magnesio stearato; metilidrossipropilcellulosa; cellulosa microcristallina; silice precipitata; ossido di ferro giallo (E 172); ossido di ferro rosso (E 172); titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister da 14 capsule; vassoio PVC trasparente con un foglio di copertura azzurro. Ogni scatola contiene 2, 4 o 8 blister.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
REGNO UNITO

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo

Novartis Pharma GmbH, Deutschherrnstrasse 15, D-90429, Nürnberg, Germania.

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 13 ottobre 1995 dalla Regierung von Mittelfranken, Promenade 27, D-91522, Ansbach, Germania.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (per ulteriori informazioni vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 1,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 1,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 3 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 3 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 4,5 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 4,5 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

28 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

56 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Exelon 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

112 capsule rigide

Per uso orale

1 capsula contiene rivastigmina 6 mg come idrogeno tartarto
Contiene anche: ossido de ferro, giallo e rosso (E172), titanio biossido (E171)

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere fuori della portata dei bambini

Inghiottire la capsula intera senza schiacciarla o aprirla
Conservare a temperatura inferiore a 30°C

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 4AB
Regno Unito

Numero di iscrizione nel Registro Comunitario dei Medicinali

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

Exelon 6 mg capsule rigide
Rivastigmina

Novartis Europharm Limited

Data di scadenza: *mese/anno*
Numero del lotto

Lunedi
Martedi
Mercoledi
Giovedi
Venerdi
Sabato
Domenica

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EXELON 1,5 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE EXELON

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 1,5 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister dà 14 capsule confezionati in scatole contenenti2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Deutschherrnstrasse 15
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE EXELON

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato EXELON?

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

Posso assumere EXELON se ho altre malattie?

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere,avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori .al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 78

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de los Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Tel.: +34 3 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

Italia
Novartis Farma S.p.A.
21040 Origgio (Va)
Tel.: +39 2 96 54 1

Luxembourg
see Germany

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Portugal
Novartis Farma
Produtos Farmacêuticos S.A.
Estrada dos Casais
Alto do Forte
2735 Rio de Mouro
Tel.: 351 1 926 86 00

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

Sverige
Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: 07000 393566

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EXELON 3 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE EXELON

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivorivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 3 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti 2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Deutschherrnstrasse 15
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE EXELON

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato EXELON?

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

Posso assumere EXELON se ho altre malattie?

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 78

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de los Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Tel.: +34 3 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.. +353 1 260 12 55

Italia
Novartis Farma S.p.A.
21040 Origgio (Va)
Tel. +39 2 96 54 1

Luxembourg
see Germany

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Portugal
Novartis Farma
Produtos Farmacêuticos S.A.
Estrada dos Casais
Alto do Forte
2735 Rio de Mouro
Tel.: 351 1 926 86 00

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

Sverige
Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: 07000 393566

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EXELON 4,5 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE EXELON

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivorivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 4,5 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister dà 14 capsule confezionati in scatole contenenti2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Deutschherrnstrasse 15
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE EXELON

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattiadi Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato EXELON?

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

Posso assumere EXELON se ho altre malattie?

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 78

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de los Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Tel.: +34 3 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

Italia
Novartis Farma S.p.A.
21040 Origgio (Va)
Tel.: +39 2 96 54 1

Luxembourg
see Germany

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Portugal
Novartis Farma
Produtos Farmacêuticos S.A.
Estrada dos Casais
Alto do Forte
2735 Rio de Mouro
Tel.: 351 1 926 86 00

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

Sverige
Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.: 07000 393566

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EXELON 6 mg CAPSULE RIGIDE
Rivastigmina

Il presente foglietto illustrativo contiene informazioni utili per l'impiego di EXELON. Le raccomandiamo pertanto una attenta lettura prima di cominciare l'assunzione del farmaco. Per qualsiasi ulteriore delucidazione o dubbio si rivolga al Suo medico curante o al farmacista.

1. CHE COSA CONTIENE EXELON

Che cosa c'è nella confezione?

Il nome della Sua medicina è EXELON. Contiene il principio attivo rivastigmina (come sale idrogeno tartrato). Ogni capsula di gelatina dura contiene 6 mg di rivastigmina.

Le capsule di EXELON contengono inoltre i seguenti eccipienti: metilidrossipropilcellulosa, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, silice precipitata, gelatina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio biossido (E 171).

Le capsule di EXELON sono disponibili in blister da 14 capsule confezionati in scatole contenenti2, 4 o 8 strisce (= 28, 56 o 112 capsule).

Gruppo farmacoterapeutico

EXELON appartiene ad una classe di sostanze denominate inibitori dell'acetilcolinesterasi.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 4AB
Regno Unito

Produttore:

Novartis Pharma GmbH
Deutschherrnstrasse 15
90429 Norimberga
Germania

2. A CHE COSA SERVE EXELON

EXELON è utilizzato per il trattamento sintomatico della malattia di Alzeheimer di grado lieve o moderatamente grave.

3. PRIMA DI ASSUMERE EXELON

Prima di cominciare con l'assunzione di EXELON è importante leggere il seguente paragrafo e chiarire qualsiasi dubbio con il Suo medico curante.

Quando non deve essere usato EXELON?

Lei non deve usare EXELON se è allergico ad una delle sostanze elencate nel paragrafo 1 di questo foglietto, se ha già avuto una reazione allergica ad un farmaco simile a questo o in caso di grave compromissione epatica.

Posso prendere EXELON se sono incinta o se sto allattando?

Dica al Suo medico curante se è incinta o se ha in programma una gravidanza: in caso di gravidanza, prima di prendere EXELON bisogna valutare il beneficio di EXELON in rapporto agli effetti potenziali sul feto.

Le donne non devono allattare durante il trattamento con EXELON.

Posso assumere EXELON se ho altre malattie?

Se Lei ha oppure ha già avuto insufficienza renale o compromissione epatica, un battito cardiaco irregolare, un'ulcera peptica in fase attiva, asma o altri gravi disturbi respiratori, difficoltà ad urinare, o convulsioni, il Suo medico curante potrà visitarla con maggior frequenza durante la terapia con questo farmaco.

Posso guidare o utilizzare macchine?

Il Suo medico curante Le dirà se la Sua malattia Le consente di guidare o utilizzare macchine con sicurezza.

EXELON può causare vertigini e sonnolenza, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Quindi Lei deve aspettare di sapere quali effetti Le provoca il farmaco prima di iniziare queste attività.

Posso assumere EXELON se sto già prendendo altri farmaci?

Generalmente è possibile continuare ad assumere altri farmaci. Si assicuri in ogni caso che il Suo medico curante sappia che sta prendendo o sta per prendere altre medicine, incluse quelle per le quali non è necessaria la ricetta medica.

Se si deve sottoporre ad un intervento chirurgico ed è in terapia con EXELON, deve informare il medico prima di essere sottoposto ad anestesia, poichè EXELON può esagerare gli effetti di alcuni miorilassanti durante l'anestesia.

EXELON non deve essere somministrato in concomitanza con altri farmaci simili che possono interferire con l'attività dei medicinali anticolinergici.

4. COME UTILIZZARE EXELON IN MODO APPROPRIATO

Questo farmaco è indicato solo per lei. Non deve essere dato a nessun altro e non può essere utilizzato per il trattamento di altri disturbi. Non deve essere somministrato ai bambini.

Deglutire le capsule con una bevanda, senza romperle né masticarle.

Dovrebbe prendere EXELON due volte al giorno, una capsula a colazione e l'altra a cena.

Il Suo medico curante Le dirà che dose di EXELON prendere, partendo con una dose bassa ed aumentandola gradualmente sulla base della Sua risposta al trattamento. La dose più alta che può essere presa è 6 mg due volte al giorno.

Per trarre vantaggio dal trattamento deve prendere la medicina tutti i giorni.

Informi la persona che si sta prendendo cura di Lei di essere in trattamento con EXELON.

La prescrizione di questa medicina necessita del consiglio di uno specialista prima di iniziare a prenderla e una valutazione periodica dei benefici terapeutici. Il Suo medico controllerà anche il Suo peso corporeo mentre sta prendendo questa medicina.

In caso di sovradosaggio

Avvisi il Suo medico curante se per errore Lei ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che Le è stato detto di prendere. Lei può aver bisogno di cure mediche. Alcune persone che per errore hanno preso una quantità eccessiva di EXELON hanno lamentato nausea, vomito e diarrea.

Cosa succede se mi dimentico una dose?

Se scopre di aver dimenticato di prendere la Sua dose di EXELON, aspetti e prenda la dose seguente all'orario previsto.

5. EFFETTI COLLATERALI DI EXELON

Tendenzialmente, gli effetti collaterali sono più frequenti quando si inizia a prendere il medicinale o quando si passa a dosi più elevate. Molto probabilmente gli effetti collaterali scompariranno gradualmente man mano che il suo corpo si abituerà alla medicina.

I disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, bruciori di stomaco, mal di stomaco e perdita di appetito sono gli effetti collaterali più comuni come pure vertigini, mal di testa, agitazione, confusione, depressione, debolezza sensazione di fatica, raffreddori, cistiti, cadute e disturbi del sonno. Meno frequentemente alcuni pazienti si sono lamentati di sudorazione, una sensazione generale di malessere, perdita di peso e tremori. Se tuttavia tali disturbi dovessero persistere, avvisi il Suo medico curante.

In rari casi i pazienti hanno lamentato dolori al petto, sensazione di svenire o emorragia gastrointestinale (sangue nelle feci o nel vomito). Se si dovessero verificare questi sintomi, contatti il Suo medico curante perchè potrebbe aver bisogno di assistenza medica.

Inoltre contatti il Suo medico curante o il farmacista nel caso lamentasse altri disturbi non descritti in questo foglietto.

6. CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

- Non assumere EXELON dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Conservare EXELON a temperatura inferiore a 30°C.
- Tenere EXELON in un posto sicuro e lontano dalla portata dei bambini.

7. A CHI RIVOLGERSI PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Per altre informazioni su EXELON La preghiamo di mettersi in contatto con il rappresentante locale del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Belgique/België/Belgien
Novartis Pharma S.A.
Chaussée de Haecht / Haachtsesteenweg 226
1030 Bruxelles/Brussel
Tel.: +32 2 246 16 78

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Lyngbyvej 172
2100 København Ø
Tel.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tel.: +49 911 273 0

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Λεωφόρος Ανθούσας
GR 15344 Ανθούσα
Tel.: + 30 1 28 11 712

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de los Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Tel.: +34 3 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.
2 et 4, rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison
Tel.: +33 1 55 47 66 00

Ireland
Novartis Ireland Limited
Beech House
Beech Hill Office Campus
Clonskeagh
Dublin 4
Tel.: +353 1 260 12 55

Italia
Novartis Farma S.p.A.
21040 Origgio (Va)
Tel.: +39 2 96 54 1

Luxembourg
see Germany

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Tel.: +31 26 37 82 111

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
Postfach 169
1235 Wien
Tel.: +43 1 86 6570

Portugal
Novartis Farma
Produtos Farmacêuticos S.A.
Estrada dos Casais
Alto do Forte
2735 Rio de Mouro
Tel.: 351 1 926 86 00

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja / Skogsjungfrugränden 10
02130 Espoo / Esbo
Tel.: +358 9 61 33 22 11

Sverige
Novartis Sverige AB
Box 1150
183 11 Täby
Tel.: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey GU16 5SG
Tel.. 07000 393566

8. DATA DI REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

99A1412

DECRETO 18 febbraio 1999.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «NOVONORM repaglinide». (Decreto n. 54/99).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/98/076/001 NOVONORM 0,5 mg compressa flaconi da 100 compresse uso orale;
EU/1/98/076/002 NOVONORM 0,5 mg compressa flaconi da 500 compresse uso orale;
EU/1/98/076/003 NOVONORM 0,5 mg compressa flaconi da 1000 compresse uso orale;
EU/1/98/076/004 NOVONORM 0,5 mg compressa confezioni blister da 30 compresse uso orale;
EU/1/98/076/005 NOVONORM 0,5 mg compressa confezioni blister da 90 compresse uso orale;
EUI1/98/076/006 NOVONORM 0,5 mg compressa confezioni blister da 120 compresse uso orale;
EU/1/98/076/007 NOVONORM 0,5 mg compressa confezioni blister da 360 compresse uso orale;
EU/1/98/076/008 NOVONORM 1,0 mg compressa flaconi da 100 compresse uso orale;
EU/1/98/076/009 NOVONORM 1,0 mg compressa flaconi da 500 compresse uso orale;
EU/1/98/076/010 NOVONORM 1,0 mg compressa flaconi da 1000 compresse uso orale;
EU/1/98/076/011 NOVONORM 1,0 mg compressa confezioni blister da 30 compresse uso orale;
EU/1/98/076/012 NOVONORM 1,0 mg compressa confezioni blister da 90 compresse uso orale;
EU/1/98/076/013 NOVONORM 1,0 mg compressa confezioni blister da 120 compresse uso orale;
EU/1/98/076/014 NOVONORM 1,0 mg compressa confezioni blister da 360 compresse uso orale;
EU/1/98/076/015 NOVONORM 2,0 mg compressa flaconi da 100 compresse uso orale;
EU/1/98/076/016 NOVONORM 2,0 mg compressa flaconi da 500 compresse uso orale;
EU/1/98/076/017 NOVONORM 2,0 mg compressa flaconi da 1000 compresse uso orale;
EU/1/98/076/018 NOVONORM 2,0 mg compressa confezioni blister da 30 compresse uso orale;
EU/1/98/076/019 NOVONORM 2,0 mg compressa confezioni blister da 90 compresse uso orale;
EU/1/98/076/020 NOVONORM 2,0 mg compressa confezioni blister da 120 compresse uso orale;
EU/1/98/076/021 NOVONORM 2,0 mg compressa confezioni blister da 360 compresse uso orale.

Titolare A.I.C. Novo Nordisk A/S Novo Allee, 2880 Bagsvaerd Danimarca.

IL DIRIGENTE GENERALE

DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 17 agosto 1998, n. C(98) 2522 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «NOVONORM repaglinide»;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997: Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. *H)* della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della Sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 9-10 febbraio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe C la specialità medicinale NOVONORM;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «NOVONORM repaglinide» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «NOVONORM repaglinide», nelle confezioni indicate viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - flaconi da 100 compresse - uso orale, n. 034162014/E (in base 10) 10LKBY (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - flaconi da 500 compresse - uso orale, n. 034162026/E (in base 10) 10LKCB (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - flaconi da 1000 compresse - uso orale, n. 034162038/E (in base 10) 10LKCQ (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 30 compresse - uso orale, n. 034162040/E (in base 10) 10LKCS (in base 32);

NOVONORM 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 90 compresse uso orale, n. 034162053/E (in base 10) 10LKD5 (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 120 compresse - uso orale, n. 034162065/E (in base 10) 10LKDK (in base 32);

NOVONORM - 0,5 mg - compressa - confezioni blister da 360 compresse - uso orale, n. 034162077/E (in base 10) 10LKDX (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - flaconi da 100 compresse uso orale, n. 034162089/E (in base 10) 10LKF9 (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - flaconi da 500 compresse - uso orale, n. 034162091/E (in base 10) 10LKFC (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - flaconi da 1000 compresse - uso orale, n. 034162103/E (in base 10) 10LKFR (in base 32);

NOVONORM 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 30 compresse - uso orale, n. 034162115/E (in base 10) 10LKG3 (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 90 compresse - uso orale, n. 034162127/E (in base 10) 10LKGH (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 120 compresse - uso orale, n. 034162139/E (in base 10) 10LKGV (in base 32);

NOVONORM - 1,0 mg - compressa - confezioni blister da 360 compresse uso orale, n. 034162141/E (in base 10) 10LKGX (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - flaconi da 100 compresse - uso orale, n. 034162154/E (in base 10) 10LKHB (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - flaconi da 500 compresse - uso orale, n. 034162166/E (in base 10) 10LKHQ (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - flaconi da 1000 compresse uso orale, n. 034162178/E (in base 10) 10LKJ2 (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 30 compresse - uso orale, n. 034162180/E (in base 10) 10LKJ4 (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 90 compresse - uso orale, n. 034162192/E (in base 10) 10LKJJ (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 120 compresse uso orale, n. 034162204/E (in base 10) 10LKJW (in base 32);

NOVONORM - 2,0 mg - compressa - confezioni blister da 360 compresse - uso orale, n. 034162216/E (in base 10) 10LKK8 (in base 32).

Titolare A.I.C. Novo Nordisk A/S - Novo Allee, 2880 - Bagsvaerd Danimarca.

Art. 2.

La specialità medicinale NOVONORM è classificata in classe C.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Novo Nordisk A/S - Novo Allee, 2880 Bagsvaerd Danimarca.

Roma, 18 febbraio 1999

Il Dirigente generale: MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoNorm 0,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di repaglinide sono bianche, rotonde, convesse e stampigliate con il logo Novo Nordisk (bue Api).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per i pazienti con diabete tipo 2 (diabete mellito non insulino-dipendente - NIDDM) la cui iperglicemia non può essere più a lungo controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei diabetici tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico curante deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente, in aggiunta al normale automonitoraggio domiciliare della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso. Per controllare la risposta terapeutica possono essere utilizzati anche i livelli di emoglobina glicosilata. E' necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione dei livelli glicemicinonostante la somministrazione di dosi massimali di farmaco (fallimento primario); e per individuare i casi nei quali si ha una perdita della capacità di controllare adeguatamente la glicemiadopo che un primo periodo in cui il farmaco è stato efficace (fallimento secondario).

La somministrazione di repaglinide per un breve periodo può essere sufficiente in caso di perdita transitoria del controllo della glicemia nei diabetici Tipo 2 normalmente ben compensati con la sola dieta.
La repaglinide deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Dose iniziale
Il dosaggio deve essere determinato dal medico curante in base al fabbisogno del paziente.
La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg.
Tra le fasi di aggiustamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).
Se i pazienti sono trasferiti da un altro ipoglicemizzante orale, la dose iniziale consigliata è 1 mg.

Mantenimento
La massima dose singola consigliata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.
La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

Gruppi specifici di pazienti
La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi non è sensibile alle malattie renali.

Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poichè la sensibilità all'insulina è aumentata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica.Consultare la sezione 4.4).

Nei pazienti debilitati o malnutriti la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali
I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra NovoNorm e gli altri ipoglicemizzanti. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso,il dosaggio della metformina va lasciato invariato e contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NovoNorm
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulinodipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Bambini di età inferiore ai 12 anni
- Gravi disfunzioni renali o epatiche
- Terapie concomitanti con farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 (vedere sezione 4.5)

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Generali
La repaglinide deve essere prescritta solo in caso che, nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso, persistano cattivo controllo glicemico e sintomi di diabete.

La repaglinide, come gli altri secretagoghi dell'insulina può causare ipoglicemia.

Con il passare del tempo in molti pazienti la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al farmaco. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, va distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule beta. Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso della repaglinide in caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina.

Non sono stati effettuati studi clinici sulla combinazione con altri secretagoghi dell'insulinae con l'acarbose.

Non èstato effettuato alcuno studio di combinazione con insulina o tiazolidenedioni

Il trattamento combinanto con metformina è associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi, può essere necessario sospendere la repaglinide e trattare transitoriamente il paziente con insulina.

Gruppi specifici di pazienti
Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con alterata funzione epatica. Non sono stati effettuati studi clinici in bambini e in adolescenti con meno di 18 anni o in soggetti con più di 75 anni. Pertanto, il trattamento non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Numerosi farmaci sono noti influenzare il metabolismo del glucosio, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato dalle seguenti sostanze: gli inibitori delle monoamino ossidasi, i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze:
contraccettivi orali, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o della warfarina allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

La somministrazione concomitante di cimetidina con un dosaggio multiplo di repaglinide non ha alterato in modo significativo l'assorbimento e la distribuzione della repaglinide e non sono state osservate variazioni della sintomatologia ipoglicemica.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.mentre L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide.

Gli studi *in vitro* indicano che la repaglinide è metabolizzata principalmente dal CYP3A4. Sebbene non siano stati effettuati studi *in vivo*, è da attendersi che gli inibitori del CYP3A4, come il chetoconazolo, l'itraconazolo, l'eritromicina, il fluconazolo ed il mibefradil, possano determinare un aumento dei livelli plasmatici di repaglinide. Le sostanze che inducono il CYP3A4, come la rifampicina o la fenitoina possono determinare la riduzione dei livelli plasmatici della repaglinide. Dal momento che l'entità degli effetti di stimolo o di inibizione non sono conosciuti, l'assunzione contemporanea con questi farmaci è controindicata.

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non vi sono studi con repaglinide durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto non può essere definita la sicurezza in gravidanza. Sino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni negli animali da esperimento. In ratti esposti ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei neonati in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento. Per tale ragione la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere usata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre guidano. Questo è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

Ipoglicemia
Come con gli altri ipoglicemizzanti, dopo la somministrazione con la repaglinide sono state rilevate reazioni ipoglicemiche. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facilmente trattabili con carboidrati. Nei casi più gravi invece può essere necessario somministrare glucosio per infusione. L'insorgenza di queste reazioni dipende, come in ogni terapia per il diabete, da fattori individuali come le abitudini alimentari, il dosaggio del farmaco, l'attività fisica e situazioni di stress (vedere anche la sezione 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

Disturbi della vista
Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco.

Effetti gastrointestinali
Durante le sperimentazioni cliniche sono stati riportati disturbi gastrointestinali come dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e costipazione. L'entità e la gravità di questi sintomi non è stata diversa da quella rilevata con gli altri secretagoghi orali dell'insulina.

Enzimi epatici
Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici, per la maggior parte lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia.

Allergia
Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, irritazione cutanea e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergenicità crociata con i farmaci a base di sulfaniluree a causa della diversità della struttura chimica.

4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al dì per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio si è evitata l'insorgenza di ipoglicemia con aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione glicemica con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure d'intervento per correggere la riduzione della glicemia (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma deve essere trattata con glucosio e.v.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Carbamoilmetil derivato dell'acido benzoico
(codice ATC: A 10 B H01)

La repaglinide è un nuovo secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.

La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule beta attraverso una proteina bersaglio diversa da quella di altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule beta e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso di calcio stimola la secrezione delle cellule beta.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuivano rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nel plasma dei diabetici tipo 2.

Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.
I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione pre-prandiale).
Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente e la repaglinide è eliminata in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e da una rapida eliminazione ematica.

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) poichè la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica o renale e nei diabetici tipo 2. L'area sotto la curva (AUC: media ± SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml/ora (± 28,3) nei volontari sani, 75,2 ng/ml/ora (± 67,7) nei pazienti con insufficienza renale, 304,9 ng/ml/ora (± 228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora (± 13,8) nei diabetici tipo 2 anziani.

Nell'uomo la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa veniva somministrata 0,15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e nessuno dei metaboliti finora testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.
La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Fosfato di calcio monoidrogenato, anidro
Amido di mais
Amberlite (Polacrilin potassio)
Povidone Glicerolo 85%
Magnesio stearato
Meglumina
Poloxamer

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

Due anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale e tenere il contenitore accuratamente chiuso.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Il contenitore per compresse consiste in una bottiglia (polietilene bianco ad alta densità) con un tappo a vite bianco (in polipropilene), contenente 100, 500 o 1000 compresse. La confezione in blister (alluminio/alluminio) contiene rispettivamente 30, 90, 120 e 360 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoNorm 1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di repaglinide sono gialle, rotonde, convesse e stampigliate con il logo Novo Nordisk (bue Api).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per i pazienti con diabete tipo 2 (diabete mellito non insulino-dipendente - NIDDM) la cui iperglicemia non può essere più a lungo controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei diabetici tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico curante deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente, in aggiunta al normale automonitoraggio domiciliare della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso. Per controllare la risposta terapeutica possono essere utilizzati anche i livelli di emoglobina glicosilata. E' necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione dei livelli glicemicinonostante la somministrazione di dosi massimali di farmaco (fallimento primario); e per individuare i casi nei quali si ha una perdita della capacità di controllare adeguatamente la glicemiadopo che un primo periodo in cui il farmaco è stato efficace (fallimento secondario).

La somministrazione di repaglinide per un breve periodo può essere sufficiente in caso di perdita transitoria del controllo della glicemia nei diabetici Tipo 2 normalmente ben compensati con la sola dieta.
La repaglinide deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Dose iniziale
Il dosaggio deve essere determinato dal medico curante in base al fabbisogno del paziente.
La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg.
Tra le fasi di aggiustamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).
Se i pazienti sono trasferiti da un altro ipoglicemizzante orale, la dose iniziale consigliata è 1 mg.

Mantenimento
La massima dose singola consigliata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.
La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

Gruppi specifici di pazienti
La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi non è sensibile alle malattie renali.

Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poichè la sensibilità all'insulina è aumentata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica.Consultare la sezione 4.4).

Nei pazienti debilitati o malnutriti , la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali
I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra NovoNorm e gli altri ipoglicemizzanti. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso,il dosaggio della metformina va lasciato invariato e contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NovoNorm
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulinodipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Bambini di età inferiore ai 12 anni
- Gravi disfunzioni renali o epatiche
- Terapie concomitanti con farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 (vedere sezione 4.5)

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Generali
La repaglinide deve essere prescritta solo in caso che, nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso, persistano cattivo controllo glicemico e sintomi di diabete.

La repaglinide, come gli altri secretagoghi dell'insulina può causare ipoglicemia.

Con il passare del tempo in molti pazienti la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al farmaco. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, va distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule beta. Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso della repaglinide in caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina.

Non sono stati effettuati studi clinici sulla combinazione con altri secretagoghi dell'insulinae con l'acarbose.

Non èstato effettuato alcuno studio di combinazione con insulina o tiazolidenedioni

Il trattamento combinanto con metformina è associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi, può essere necessario sospendere la repaglinide e trattare transitoriamente il paziente con insulina.

Gruppi specifici di pazienti
Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con alterata funzione epatica. Non sono stati effettuati studi clinici in bambini e in adolescenti con meno di 18 anni o in soggetti con più di 75 anni. Pertanto, il trattamento non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Numerosi farmaci sono noti influenzare il metabolismo del glucosio, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato dalle seguenti sostanze: gli inibitori delle monoamino ossidasi, i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze:
contraccettivi orali, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o della warfarina allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

La somministrazione concomitante di cimetidina con un dosaggio multiplo di repaglinide non ha alterato in modo significativo l'assorbimento e la distribuzione della repaglinide e non sono state osservate variazioni della sintomatologia ipoglicemica.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.mentre L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide.

Gli studi *in vitro* indicano che la repaglinide è metabolizzata principalmente dal CYP3A4. Sebbene non siano stati effettuati studi *in vivo*, è da attendersi che gli inibitori del CYP3A4, come il chetoconazolo, l'itraconazolo, l'eritromicina, il fluconazolo ed il mibefradil, possano determinare un aumento dei livelli plasmatici di repaglinide. Le sostanze che inducono il CYP3A4, come la rifampicina o la fenitoina possono determinare la riduzione dei livelli plasmatici della repaglinide. Dal momento che l'entità degli effetti di stimolo o di inibizione non sono conosciuti, l'assunzione contemporanea con questi farmaci è controindicata.

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non vi sono studi con repaglinide durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto non può essere definita la sicurezza in gravidanza. Sino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni negli animali da esperimento. In ratti esposti ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei neonati in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento. Per tale ragione la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere usata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre guidano. Questo è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

Ipoglicemia
Come con gli altri ipoglicemizzanti, dopo la somministrazione con la repaglinide sono state rilevate reazioni ipoglicemiche. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facilmente trattabili con carboidrati. Nei casi più gravi invece può essere necessario somministrare glucosio per infusione. L'insorgenza di queste reazioni dipende, come in ogni terapia per il diabete, da fattori individuali come le abitudini alimentari, il dosaggio del farmaco, l'attività fisica e situazioni di stress (vedere anche la sezione 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

Disturbi della vista
Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista. specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco.

Effetti gastrointestinali
Durante le sperimentazioni cliniche sono stati riportati disturbi gastrointestinali come dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e costipazione. L'entità e la gravità di questi sintomi non è stata diversa da quella rilevata con gli altri secretagoghi orali dell'insulina.

Enzimi epatici
Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici, per la maggior parte lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia.

Allergia
Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, irritazione cutanea e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergenicità crociata con i farmaci a base di sulfaniluree a causa della diversità della struttura chimica.

4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al dì per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio si è evitata l'insorgenza di ipoglicemia con aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione glicemica con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure d'intervento per correggere la riduzione della glicemia (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma deve essere trattata con glucosio e.v.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Carbamoilmetil derivato dell'acido benzoico
(codice ATC: A 10 B H01)

La repaglinide è un nuovo secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.

La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule beta attraverso una proteina bersaglio diversa da quella di altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule beta e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso di calcio stimola la secrezione delle cellule beta.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuivano rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nel plasma dei diabetici tipo 2.

Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.
I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione pre-prandiale).
Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente e la repaglinide è eliminata in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e da una rapida eliminazione ematica.

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) poiché la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica o renale e nei diabetici tipo 2. L'area sotto la curva (AUC: media ± SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml/ora (± 28,3) nei volontari sani, 75,2 ng/ml/ora (± 67,7) nei pazienti con insufficienza renale, 304,9 ng/ml/ora (± 228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora (± 13,8) nei diabetici tipo 2 anziani.

Nell'uomo la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa veniva somministrata 0,15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e nessuno dei metaboliti finora testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.
La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Fosfato di calcio monoidrogenato, anidro
Amido di mais
Amberlite (Polacrilin potassio)
Povidone Glicerolo 85%
Magnesio stearato
Meglumina
Poloxamer
Ferri oxid (E172)

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

Due anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale e tenere il contenitore accuratamente chiuso.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Il contenitore per compresse consiste in una bottiglia (polietilene bianco ad alta densità) con un tappo a vite bianco (in polipropilene), contenente 100, 500 o 1000 compresse. La confezione in blister (alluminio/alluminio) contiene rispettivamente 30, 90, 120 e 360 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NovoNorm 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse di repaglinide sono rosse, rotonde, convesse e stampigliate con il logo Novo Nordisk (bue Api).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La repaglinide è indicata per i pazienti con diabete tipo 2 (diabete mellito non insulino-dipendente - NIDDM) la cui iperglicemia non può essere più a lungo controllata in maniera soddisfacente tramite dieta, riduzione di peso ed esercizio fisico. La repaglinide è indicata anche in combinazione con metformina nei diabetici tipo 2 che non sono controllati in maniera soddisfacente con la sola metformina.

Il trattamento deve essere iniziato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per ridurre i livelli di glicemia correlati ai pasti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La repaglinide va somministrata prima dei pasti e va dosata individualmente al fine di ottimizzare il controllo della glicemia. Il medico curante deve controllare periodicamente la glicemia per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente, in aggiunta al normale automonitoraggio domiciliare della glicemia e/o della glicosuria effettuato dal paziente stesso. Per controllare la risposta terapeutica possono essere utilizzati anche i livelli di emoglobina glicosilata. E' necessario effettuare il controllo periodico della glicemia per individuare i casi nei quali non sia stata raggiunta una adeguata riduzione dei livelli glicemicinonostante la somministrazione di dosi massimali di farmaco (fallimento primario); e per individuare i casi nei quali si ha una perdita della capacità di controllare adeguatamente la glicemiadopo che un primo periodo in cui il farmaco è stato efficace (fallimento secondario).

La somministrazione di repaglinide per un breve periodo può essere sufficiente in caso di perdita transitoria del controllo della glicemia nei diabetici Tipo 2 normalmente ben compensati con la sola dieta.
La repaglinide deve essere assunta subito prima dei pasti principali (cioè somministrazione preprandiale).

Dose iniziale
Il dosaggio deve essere determinato dal medico curante in base al fabbisogno del paziente.
La dose iniziale raccomandata è di 0,5 mg.
Tra le fasi di aggiustamento della dose devono trascorrere da una a due settimane circa (in base alla risposta glicemica).
Se i pazienti sono trasferiti da un altro ipoglicemizzante orale, la dose iniziale consigliata è 1 mg.

Mantenimento.
La massima dose singola consigliata è di 4 mg, assunta ai pasti principali.
La massima dose giornaliera totale non deve superare i 16 mg.

Gruppi specifici di pazienti
La repaglinide è escreta principalmente per via biliare e quindi non è sensibile alle malattie renali.

Solo l'8% di una dose di repaglinide è escreta attraverso i reni e la clearance plasmatica del prodotto è ridotta nei pazienti con insufficienza renale. Poichè la sensibilità all'insulina è aumentata nei diabetici con insufficienza renale, è opportuno porre attenzione nell'aggiustare la dose in questi pazienti.

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con più di 75 anni o in soggetti con insufficienza epatica.Consultare la sezione 4.4).

Nei pazienti debilitati o malnutriti , la dose iniziale e quella di mantenimento devono essere conservative ed è richiesto un attento aggiustamento della dose allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

Pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali
I pazienti trattati con altri ipoglicemizzanti orali possono passare direttamente al trattamento con la repaglinide, sebbene non esista un'esatta relazione di dosaggio tra NovoNorm e gli altri ipoglicemizzanti. La massima dose iniziale consigliata per i pazienti che passano al trattamento con la repaglinide è di 1 mg da assumere subito prima dei pasti principali.

La repaglinide può essere somministrata in associazione con la metformina quando la glicemia non è sufficientemente controllata con la sola metformina. In questo caso,il dosaggio della metformina va lasciato invariato e contemporaneamente si somministra la repaglinide. La dose iniziale della repaglinide è di 0,5 mg prima dei pasti principali; l'aggiustamento della posologia deve essere stabilito sulla base della risposta glicemica come per la monoterapia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota alla repaglinide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NovoNorm
- Diabete di tipo 1 (diabete mellito insulinodipendente), peptide C negativo
- Chetoacidosi diabetica, con o senza coma
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Bambini di età inferiore ai 12 anni
- Gravi disfunzioni renali o epatiche
- Terapie concomitanti con farmaci che inibiscono o inducono il CYP3A4 (vedere sezione 4.5)

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Generali
La repaglinide deve essere prescritta solo in caso che, nonostante adeguati tentativi di dieta, attività fisica e riduzione di peso, persistano cattivo controllo glicemico e sintomi di diabete.

La repaglinide, come gli altri secretagoghi dell'insulina può causare ipoglicemia.

Con il passare del tempo in molti pazienti la capacità di ridurre la glicemia da parte di un ipoglicemizzante orale diminuisce. Questo evento può dipendere da un aggravamento del diabete o da una ridotta capacità di risposta al farmaco. Questa situazione, conosciuta come fallimento secondario, va distinta dal fallimento primario nel quale il farmaco è inefficace sin dall'inizio. Prima di classificare un paziente come soggetto in fallimento secondario bisogna aggiustare la dose e valutare l'aderenza alla dieta e all'esercizio fisico.

La repaglinide agisce attraverso uno specifico sito di legame con un'azione breve sulle cellule beta. Non sono stati effettuati studi clinici sull'uso della repaglinide in caso di fallimento secondario ai secretagoghi dell'insulina.

Non sono stati effettuati studi clinici sulla combinazione con altri secretagoghi dell'insulinae con l'acarbose.

Non èstato effettuato alcuno studio di combinazione con insulina o tiazolidenedioni

Il trattamento combinanto con metformina è associato ad un aumentato rischio di ipoglicemia.

Quando un paziente stabilizzato con un qualsiasi ipoglicemizzante orale va incontro a stress quali febbre, traumi, infezioni o interventi chirurgici, si può verificare una perdita del controllo glicemico. In tali casi, può essere necessario sospendere la repaglinide e trattare transitoriamente il paziente con insulina.

Gruppi specifici di pazienti
Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con alterata funzione epatica. Non sono stati effettuati studi clinici in bambini e in adolescenti con meno di 18 anni o in soggetti con più di 75 anni. Pertanto, il trattamento non è raccomandato in questi gruppi di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Numerosi farmaci sono noti influenzare il metabolismo del glucosio, perciò il medico deve tener conto di possibili interazioni:

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere aumentato dalle seguenti sostanze: gli inibitori delle monoamino ossidasi, i beta-bloccanti non selettivi, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), i salicilati, i FANS, l'octeotride, l'alcool e gli steroidi anabolizzanti.

L'effetto ipoglicemizzante della repaglinide può essere ridotto dalle seguenti sostanze:
contraccettivi orali, tiazidi, corticosteroidi, danazolo, ormoni tiroidei e simpaticomimetici.

Quando questi farmaci sono aggiunti o eliminati dalla terapia di un paziente trattato con la repaglinide è necessario controllare attentamente il paziente per verificare eventuali modifiche del controllo glicemico.

La repaglinide non ha determinato effetti clinici di rilievo sulle proprietà farmacocinetiche della digossina, della teofillina o della warfarina allo stadio stazionario, quando somministrata a volontari sani. Quindi in caso di somministrazione concomitante della repaglinide con questi farmaci, non è necessario eseguire aggiustamenti del dosaggio.

La somministrazione concomitante di cimetidina con un dosaggio multiplo di repaglinide non ha alterato in modo significativo l'assorbimento e la distribuzione della repaglinide e non sono state osservate variazioni della sintomatologia ipoglicemica.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.mentre L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante della repaglinide.

Gli studi *in vitro* indicano che la repaglinide è metabolizzata principalmente dal CYP3A4. Sebbene non siano stati effettuati studi *in vivo*, è da attendersi che gli inibitori del CYP3A4, come il chetoconazolo, l'itraconazolo, l'eritromicina, il fluconazolo ed il mibefradil, possano determinare un aumento dei livelli plasmatici di repaglinide. Le sostanze che inducono il CYP3A4, come la rifampicina o la fenitoina possono determinare la riduzione dei livelli plasmatici della repaglinide. Dal momento che l'entità degli effetti di stimolo o di inibizione non sono conosciuti, l'assunzione contemporanea con questi farmaci è controindicata.

Deve essere presa in considerazione una potenziale interazione quando la repaglinide è usata con altri farmaci anch'essi secreti soprattutto attraverso la bile.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non vi sono studi con repaglinide durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto non può essere definita la sicurezza in gravidanza. Sino ad oggi la repaglinide non ha mostrato effetti teratogeni negli animali da esperimento. In ratti esposti ad alte dosi durante l'ultimo periodo della gravidanza e durante l'allattamento è stata osservata embriotossicità, anomalo sviluppo degli arti nei feti e nei neonati in allattamento. La repaglinide è stata rilevata nel latte degli animali da esperimento. Per tale ragione la repaglinide deve essere evitata durante la gravidanza e non deve essere usata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre guidano. Questo è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze la guida deve essere sconsigliata.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'esperienza con la repaglinide e con altri ipoglicemizzanti, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:

Ipoglicemia
Come con gli altri ipoglicemizzanti, dopo la somministrazione con la repaglinide sono state rilevate reazioni ipoglicemiche. Queste reazioni sono per la maggior parte lievi e facilmente trattabili con carboidrati. Nei casi più gravi invece può essere necessario somministrare glucosio per infusione. L'insorgenza di queste reazioni dipende, come in ogni terapia per il diabete, da fattori individuali come le abitudini alimentari, il dosaggio del farmaco, l'attività fisica e situazioni di stress (vedere anche la sezione 4.4, Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

Disturbi della vista
Si è osservato che le variazioni dei livelli di glicemia possono provocare disturbi transitori della vista, specialmente all'inizio del trattamento. Questi disturbi sono stati riportati solo in rarissimi casi dopo l'inizio del trattamento con la repaglinide e in corso di sperimentazioni cliniche non hanno mai richiesto interruzione del trattamento col farmaco.

Effetti gastrointestinali
Durante le sperimentazioni cliniche sono stati riportati disturbi gastrointestinali come dolore addominale, diarrea, nausea, vomito e costipazione. L'entità e la gravità di questi sintomi non è stata diversa da quella rilevata con gli altri secretagoghi orali dell'insulina.

Enzimi epatici
Durante il trattamento con la repaglinide sono stati riportati casi isolati di aumento degli enzimi epatici, per la maggior parte lievi e transitori e solo pochissimi pazienti sono stati costretti ad interrompere la terapia.

Allergia
Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità cutanea come prurito, irritazione cutanea e orticaria. Non c'è tuttavia motivo di sospettare un'allergenicità crociata con i farmaci a base di sulfaniluree a causa della diversità della struttura chimica.

4.9 Sovradosaggio

La repaglinide è stata somministrata con aumenti settimanali della dose da 4 a 20 mg quattro volte al dì per un periodo di 6 settimane. Non sono emersi dati di rilievo riguardanti la sicurezza del farmaco. Poiché in questo studio si è evitata l'insorgenza di ipoglicemia con aumento dell'apporto calorico, un relativo sovradosaggio può causare un'eccessiva riduzione glicemica con conseguente sviluppo di sintomi ipoglicemici (vertigini, sudorazione, tremori, cefalea, ecc.). In questi casi, si raccomanda di prendere le opportune misure d'intervento per correggere la riduzione della glicemia (carboidrati per via orale). L'ipoglicemia più grave associata a convulsioni, perdita di coscienza o coma deve essere trattata con glucosio e.v.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Carbamoilmetil derivato dell'acido benzoico
(codice ATC: A 10 B H01)

La repaglinide è un nuovo secretagogo orale a breve durata d'azione. La repaglinide riduce rapidamente i livelli di glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte del pancreas, un effetto che dipende dal funzionamento delle cellule beta delle isole pancreatiche.

La repaglinide chiude i canali ATP potassio-dipendenti della membrana delle cellule beta attraverso una proteina bersaglio diversa da quella di altri secretagoghi. Questa azione depolarizza le cellule beta e provoca l'apertura dei canali del calcio. Il risultante aumento del flusso di calcio stimola la secrezione delle cellule beta.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la secrezione insulinica in risposta ai pasti si verifica entro 30 minuti dalla somministrazione orale della repaglinide. Questa azione provoca la riduzione della glicemia durante tutto il periodo influenzato dai pasti. L'aumento dei livelli di insulina non perdura oltre la durata del pasto. I livelli plasmatici della repaglinide diminuivano rapidamente, facendo riscontrare basse concentrazioni del farmaco 4 ore dopo la somministrazione nel plasma dei diabetici tipo 2.

Nei pazienti con diabete tipo 2, è stata rilevata una riduzione dose-dipendente della glicemia con dosi di repaglinide da 0,5 a 4 mg.
I risultati degli studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione ottimale della repaglinide va effettuata in relazione ai pasti principali (somministrazione pre-prandiale).
Normalmente la repaglinide va assunta 15 minuti prima del pasto, ma il momento dell'assunzione può oscillare da subito prima a 30 minuti prima del pasto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La repaglinide è rapidamente assorbita nel tratto gastrointestinale, provocando un altrettanto rapido aumento della concentrazione plasmatica del farmaco. Il picco plasmatico si verifica entro un'ora dalla somministrazione. Dopo aver raggiunto il picco massimo, il livello plasmatico diminuisce rapidamente e la repaglinide è eliminata in 4-6 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa un'ora.

La repaglinide è caratterizzata da una biodisponibilità media assoluta del 63% (CV 11%), da un basso volume di distribuzione, 30 L (compatibile con la distribuzione dentro i fluidi intercellulari) e da una rapida eliminazione ematica.

Negli studi clinici è stata trovata un'elevata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche della repaglinide (60%). La variabilità intraindividuale è bassa o moderata (35%) poichè la posologia della repaglinide deve essere aggiustata sulla base della risposta clinica, l'efficacia non è influenzata da variabilità interindividuali.

La somministrazione di repaglinide determina una concentrazione plasmatica più elevata nei pazienti con insufficienza epatica o renale e nei diabetici tipo 2. L'area sotto la curva (AUC: media ± SD) dopo la somministrazione di una dose singola di 2 mg (4 mg nei pazienti con insufficienza epatica) era di 31,4 ng/ml/ora (± 28,3) nei volontari sani, 75,2 ng/ml/ora (± 67,7) nei pazienti con insufficienza renale, 304,9 ng/ml/ora (± 228,0) nei pazienti con insufficienza epatica e 117,9 ng/ml/ora (± 13,8) nei diabetici tipo 2 anziani.

Nell'uomo la repaglinide ha un elevato legame con le proteine plasmatiche (superiore al 98%).

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica della repaglinide quando questa veniva somministrata 0,15 o 30 minuti prima di un pasto o in condizioni di digiuno.

La repaglinide è quasi completamente metabolizzata a livello epatico e nessuno dei metaboliti finora testati ha determinato effetti ipoglicemizzanti di rilevanza clinica.
La repaglinide e i suoi metaboliti sono escreti primariamente per via biliare. Una piccolissima frazione (meno dell'8%) della dose somministrata compare nelle urine, soprattutto come metaboliti. Meno dell'1% dei metaboliti è presente nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenzialità carcinogenetica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Fosfato di calcio monoidrogenato, anidro
Amido di mais
Amberlite (Polacrilin potassio)
Povidone Glicerolo 85%
Magnesio stearato
Meglumina
Poloxamer
Ferri oxid (E172)

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta.

6.3 Periodo di validità

Due anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nella confezione originale e tenere il contenitore accuratamente chiuso.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Il contenitore per compresse consiste in una bottiglia (polietilene bianco ad alta densità) con un tappo a vite bianco (in polipropilene), contenente 100, 500 o 1000 compresse. La confezione in blister (alluminio/alluminio) contiene rispettivamente 30, 90, 120 e 360 compresse.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non pertinenti

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile per il rilascio dei lotti di fabbricazione:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd
Danimarca

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 23 febbraio 1998 dalla Danish Medicines Agency, 378 Frederikssundsvej, DK - 2700 Brønshøj, Danimarca

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in flaconi da 100 compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
100 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in flaconi da 500 compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
500 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in flaconi da 1000 compresse

NovoNorm **0,5 mg compresse**
Repaglinide
1000 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 30 compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
30 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 90 compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
90 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 120 compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
120 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 0,5 mg compresse in blister da 360 compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
360 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 0,5 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento interno dei blister di NovoNorm 0,5 mg compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
Novo Nordisk A/S

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 100 compresse di NovoNorm 0,5 mg compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
100 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 500 compresse di NovoNorm 0,5 mg compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
500 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 1000 compresse di NovoNorm 0,5 mg compresse

NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide
1000 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in flaconi da 100 compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
100 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in flaconi da 500 compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
500 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in flaconi da 1000 compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
1000 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 30 compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
30 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 90 compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
90 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 120 compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
120 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 1 mg compresse in blister da 360 compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
360 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 1 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento interno dei blister di NovoNorm 1 mg compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
Novo Nordisk A/S

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 100 compresse di NovoNorm 1 mg compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
100 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 500 compresse di NovoNorm 1 mg compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
500 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 1000 compresse di NovoNorm 1 mg compresse

NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide
1000 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in flaconi da 100 compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
100 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in flaconi da 500 compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
500 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in flaconi da 1000 compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
1000 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Tenere il contenitore accuratamente chiuso.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 30 compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
30 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 90 compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
90 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 120 compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
120 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n..

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento esterno di NovoNorm 2 mg compresse in blister da 360 compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
360 compresse

Ogni compressa contiene:
Repaglinide 2 mg, glicerolo 85% è uno degli eccipienti

Per uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.
Conservare nel confezionamento originale.

Scadenza:

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

EU/x/xx/xxx/xxx

Lotto n.:

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Testo per il confezionamento interno dei blister di NovoNorm 2 mg compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
Novo Nordisk A/S

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 100 compresse di NovoNorm 2 mg compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
100 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 500 compresse di NovoNorm 2 mg compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
500 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

Testo per il confezionamento interno dei flaconi da 1000 compresse di NovoNorm 2 mg compresse

NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide
1000 compresse

Conservare in luogo asciutto
Per uso orale

Novo Nordisk A/S
Novo Allè
2880 Bagsværd, Danimarca

Scadenza:
Lotto:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. **DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ**
NovoNorm 0,5 mg compresse
Repaglinide

2. **CHE COSA OCCORRE SAPERE SU NovoNorm**
Il vostro medico vi parlerà del NovoNorm spiegandovene i rischi e i benefici.
Si prega di leggere questo foglio illustrativo molto attentamente prima di iniziare ad utilizzare NovoNorm. Se avete domande, siete invitati a rivolgervi al vostro medico o al farmacista per ottenere ulteriori informazioni.

3. **CHE COS'È NovoNorm?**
Principio attivo ed eccipienti
Il principio attivo è la repaglinide. NovoNorm contiene inoltre i seguenti eccipienti:
Cellulosa microcristallina (E460), fosfato di calcio monoidrogenato anidro, amido di mais, amberlite (polacrilin potassio), povidone, glicerolo 85%, magnesio stearato, meglumina, poloxamer.
Forma farmaceutica e contenuto
Sono disponibili compresse in tre concentrazioni. Le concentrazioni sono 0,5 mg (compresse bianche), 1 mg (compresse gialle) e 2 mg (compresse rosse). Sono disponibili 3 flaconi di differenti dimensioni contenenti ciascuna 100, 500 o 1000 compresse. Sono disponibili anche 4 confezioni in blister ciascuna contenente: 30, 90, 120 360 compresse.

Gruppo farmacoterapeutico
NovoNorm è un antidiabetico orale.

4. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE**
Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsværd, Danimarca.

5. **PERCHÉ VI È STATO PRESCRITTO NovoNorm**
Il diabete tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce sufficiente insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue. Il diabete tipo 2 è anche conosciuto come diabete mellito non insulinodipendente (NIDDM) o diabete dell'adulto. NovoNorm aiuta il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina in relazione ai pasti ed è impiegato per il controllo del diabete. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 va effettuato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 deve essere iniziato quando la dieta, l'attività fisica e la riduzione di peso non sono sufficienti, da soli, a controllare (o ridurre) i livelli di glucosio nel sangue.

6. **PRIMA DI UTILIZZARE NovoNorm**

NovoNorm non deve essere utilizzato se:
- siete a conoscenza di essere allergici alla repaglinide (il principio attivo presente in NovoNorm) o ad uno degli eccipienti di NovoNorm
- avete il diabete tipo 1 (diabete mellito insulinodipendente)
- siete soggetti a chetoacidosi diabetica
- siete in gravidanza o state programmando di iniziarne una
- state allattando
- avete meno di 12 anni
- avete una grave malattia renale o epatica
- assumete farmaci che che influenzano la metabolizzazionedi NovoNorm nell'organismo. Consultate il vostro medico o il vostro farmacista

Informate il vostro medico se:

- avete problemi al fegato o ai reni
- state per essere sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o siete stati recentemente affetti da grave malattia o infezione,

in questi casi il diabete può non essere più sotto controllo.
Il vostro medico vi informerà se il NovoNorm non è idoneo per voi a causa della presenza di una delle condizioni sopra descritte.

E' consigliabile prendere precauzioni per evitare episodi ipogliocemici durante la guida. Ciò è particolarmente importante se avete una ridotta o assente capacità di avvertire i sintomi dell'ipoglicemia o se andate incontro a frequenti episodi ipoglicemici. In tali circostanze l'opportunità di guidare deve essere ben valutata.

7. **E' POSSIBILE ASSUMERE NovoNorm CON ALTRI FARMACI?**

Il fabbisogno di NovoNorm può variare se assumete altri farmaci.

Avvisate il vostro medico curante se state assumendo uno dei seguenti farmaci o altri medicinali di cui non siete certi:

- inibitori delle monoamino ossidasi (utilizzati per il trattamento della depressione)
- beta-bloccanti non selettivi (utilizzati per il trattamento della ipertensione e di alcune malattie cardiache)
- ACE inibitori (utilizzati per il trattamento di alcune malattie cardiache)
- salicilati (aspirina)
- octreotide
- FANS
- steroidi anabolizzanti e corticosteroidi
- contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite)
- tiazidi
- danazolo
- ormoni tiroidei (utilizzati per il trattamento dei pazienti con diminuita produzione degli ormoni tiroidei)
- simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma)
- antimicotici come il chetoconazolo
- antibatterici come l'eritromicina
- alcuni farmaci che possono innalzare il livello degli enzimi epatici, come la rifampicina o la fenitoina, possono ridurre l'efficacia di NovoNorm

Il vostro fabbisogno di NovoNorm può variare se bevete alcolici.

8. **L'USO DI NovoNorm**

E' importante che utilizziate NovoNorm in base alle istruzioni fornitevi dal medico. Non assumete dosaggi di NovoNorm superiori a quelli prescritti dal vostro medico.

NovoNorm va assunto prima di ogni pasto principale. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Il vostro medico curante stabilirà la dose iniziale. La dose iniziale di solito è di 0,5 mg subito prima di ogni pasto principale. La dose può essere modificata dal vostro medico fino a un massimo di 4 mg prima di un pasto principale. La massima dose giornaliera consigliata è di 16 mg.
Se dimenticate una dose, prendete la successiva come al solito, ma senza raddoppiarla.

Il vostro medico può prescrivere NovoNorm in associazione con metformina, un altro antidiabetico orale.

Poiché NovoNorm non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 18 anni o superiore ai 75, in questi pazienti l'uso di NovoNorm é sconsigliato. Questo è valido anche per i pazienti con patologia apatica di moderata-grave entità.

9. **EMERGENZE E SOVRADOSAGGIO**

Se assumete una dose eccessiva di antidiabetici orali, la vostra glicemia può diventare troppo bassa e determinare un episodio ipoglicemico. I sintomi dell'ipoglicemia comprendono:

- cefalea
- vertigini
- stanchezza
- palpitazioni cardiache
- nervosismo e tremori
- nausea
- sudorazione

Nel caso compaia uno di questi sintomi, ingerite zollette di glucosio o di zucchero oppure bevete una bevanda zuccherata e dopo riposatevi. Se peggiorate, contattate immediatamente il vostro medico oppure il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.
Se gli episodi ipoglicemici non sono curati, possono diventare molto seri e provocare cefalea, nausea, vomito, disidratazione, perdita di coscienza ed anche problemi più seri.

10. **AVETE EFFETTI INDESIDERATI?**

NovoNorm può determinare ipoglicemia.

Gli effetti indesiderati, oltre a quelli relativi ad episodi ipoglicemici, sono solitamente lievi e transitori e possono comprendere sintomi gastrointestinali quali:

- dolori addominali
- diarrea
- nausea
- vomito
- stitichezza

I seguenti episodi si sono verificati in rari casi in pazienti trattati con questo farmaco, ma non sono necessariamente correlati con la sua assunzione:

- disturbi della vista
- aumento degli enzimi epatici

Alcuni pazienti sono allergici ai farmaci. I sintomi sono eruzione cutanea e prurito. In questi casi contattate immediatamente il vostro medico.

Riferite al vostro medico la comparsa di qualsiasi effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo

11. **COME CONSERVARE NovoNorm**

Conservate NovoNorm in un luogo asciutto, nella confezione originale accuratamente chiusa.

Non utilizzatelo dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

12. **ULTIMA REVISIONE DEL TESTO**

FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. **DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ**
NovoNorm 1 mg compresse
Repaglinide

2. **CHE COSA OCCORRE SAPERE SU NovoNorm**
Il vostro medico vi parlerà del NovoNorm spiegandovene i rischi e i benefici.
Si prega di leggere questo foglio illustrativo molto attentamente prima di iniziare ad utilizzare NovoNorm. Se avete domande, siete invitati a rivolgervi al vostro medico o al farmacista per ottenere ulteriori informazioni.

3. **CHE COS'È NovoNorm?**
Principio attivo ed eccipienti
Il principio attivo è la repaglinide. NovoNorm contiene inoltre i seguenti eccipienti:
Cellulosa microcristallina (E460), fosfato di calcio monoidrogenato anidro, amido di mais, amberlite (polacrilin potassio), povidone, glicerolo 85%, magnesio stearato, meglumina, poloxamer, ossido di ferro giallo (E172): colore delle compresse da 1 mg.

Forma farmaceutica e contenuto
Sono disponibili compresse in tre concentrazioni. Le concentrazioni sono 0,5 mg (compresse bianche), 1 mg (compresse gialle) e 2 mg (compresse rosse). Sono disponibili 3 flaconi di differenti dimensioni contenenti ciascuna 100, 500 o 1000 compresse. Sono disponibili anche 4 confezioni in blister ciascuna contenente: 30, 90, 120 360 compresse.

Gruppo farmacoterapeutico
NovoNorm è un antidiabetico orale.

4. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE**
Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsværd, Danimarca.

5. **PERCHÉ VI È STATO PRESCRITTO NovoNorm**
Il diabete tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce sufficiente insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue. Il diabete tipo 2 è anche conosciuto come diabete mellito non insulinodipendente (NIDDM) o diabete dell'adulto. NovoNorm aiuta il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina in relazione ai pasti ed è impiegato per il controllo del diabete. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 va effettuato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 deve essere iniziato quando la dieta, l'attività fisica e la riduzione di peso non sono sufficienti, da soli, a controllare (o ridurre) i livelli di glucosio nel sangue.

6. **PRIMA DI UTILIZZARE NovoNorm**

NovoNorm non deve essere utilizzato se:
- siete a conoscenza di essere allergici alla repaglinide (il principio attivo presente in NovoNorm) o ad uno degli eccipienti di NovoNorm
- avete il diabete tipo 1 (diabete mellito insulinodipendente)
- siete soggetti a chetoacidosi diabetica
- siete in gravidanza o state programmando di iniziarne una
- state allattando
- avete meno di 12 anni
- avete una grave malattia renale o epatica
- assumete farmaci che che influenzano la metabolizzazionedi NovoNorm nell'organismo. Consultate il vostro medico o il vostro farmacista

Informate il vostro medico se:

- avete problemi al fegato o ai reni
- state per essere sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o siete stati recentemente affetti da grave malattia o infezione,

in questi casi il diabete può non essere più sotto controllo.
Il vostro medico vi informerà se il NovoNorm non è idoneo per voi a causa della presenza di una delle condizioni sopra descritte.

E' consigliabile prendere precauzioni per evitare episodi ipogliocemici durante la guida. Ciò è particolarmente importante se avete una ridotta o assente capacità di avvertire i sintomi dell'ipoglicemia o se andate incontro a frequenti episodi ipoglicemici. In tali circostanze l'opportunità di guidare deve essere ben valutata.

7. E' POSSIBILE ASSUMERE NovoNorm CON ALTRI FARMACI?

Il fabbisogno di NovoNorm può variare se assumete altri farmaci.

Avvisate il vostro medico curante se state assumendo uno dei seguenti farmaci o altri medicinali di cui non siete certi:

- inibitori delle monoamino ossidasi (utilizzati per il trattamento della depressione)
- beta-bloccanti non selettivi (utilizzati per il trattamento della ipertensione e di alcune malattie cardiache)
- ACE inibitori (utilizzati per il trattamento di alcune malattie cardiache)
- salicilati (aspirina)
- octreotide
- FANS
- steroidi anabolizzanti e corticosteroidi
- contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite)
- tiazidi
- danazolo
- ormoni tiroidei (utilizzati per il trattamento dei pazienti con diminuita produzione degli ormoni tiroidei)
- simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma)
- antimicotici come il chetoconazolo
- antibatterici come l'eritromicina
- alcuni farmaci che possono innalzare il livello degli enzimi epatici, come la rifampicina o la fenitoina, possono ridurre l'efficacia di NovoNorm

Il vostro fabbisogno di NovoNorm può variare se bevete alcolici.

8. L'USO DI NovoNorm

E' importante che utilizziate NovoNorm in base alle istruzioni fornitevi dal medico. Non assumete dosaggi di NovoNorm superiori a quelli prescritti dal vostro medico.

NovoNorm va assunto prima di ogni pasto principale. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Il vostro medico curante stabilirà la dose iniziale. La dose iniziale di solito è di 0,5 mg subito prima di ogni pasto principale. La dose può essere modificata dal vostro medico fino a un massimo di 4 mg prima di un pasto principale. La massima dose giornaliera consigliata è di 16 mg.
Se dimenticate una dose, prendete la successiva come al solito, ma senza raddoppiarla.

Il vostro medico può prescrivere NovoNorm in associazione con metformina, un altro antidiabetico orale.

Poiché NovoNorm non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 18 anni o superiore ai 75, in questi pazienti l'uso di NovoNorm è sconsigliato. Questo è valido anche per i pazienti con patologia apatica di moderata-grave entità.

9. **EMERGENZE E SOVRADOSAGGIO**

Se assumete una dose eccessiva di antidiabetici orali, la vostra glicemia può diventare troppo bassa e determinare un episodio ipoglicemico. I sintomi dell'ipoglicemia comprendono:

- cefalea
- vertigini
- stanchezza
- palpitazioni cardiache
- nervosismo e tremori
- nausea
- sudorazione

Nel caso compaia uno di questi sintomi, ingerite zollette di glucosio o di zucchero oppure bevete una bevanda zuccherata e dopo riposatevi. Se peggiorate, contattate immediatamente il vostro medico oppure il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.
Se gli episodi ipoglicemici non sono curati, possono diventare molto seri e provocare cefalea, nausea, vomito, disidratazione, perdita di coscienza ed anche problemi più seri.

10. **AVETE EFFETTI INDESIDERATI?**

NovoNorm può determinare ipoglicemia.

Gli effetti indesiderati, oltre a quelli relativi ad episodi ipoglicemici, sono solitamente lievi e transitori e possono comprendere sintomi gastrointestinali quali:

- dolori addominali
- diarrea
- nausea
- vomito
- stitichezza

I seguenti episodi si sono verificati in rari casi in pazienti trattati con questo farmaco, ma non sono necessariamente correlati con la sua assunzione:

- disturbi della vista
- aumento degli enzimi epatici

Alcuni pazienti sono allergici ai farmaci. I sintomi sono eruzione cutanea e prurito. In questi casi contattate immediatamente il vostro medico.

Riferite al vostro medico la comparsa di qualsiasi effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo

11. **COME CONSERVARE NovoNorm**

Conservate NovoNorm in un luogo asciutto, nella confezione originale accuratamente chiusa.

Non utilizzatelo dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

12. **ULTIMA REVISIONE DEL TESTO**

FOGLIO ILLUSTRATIVO

1. **DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ**
NovoNorm 2 mg compresse
Repaglinide

2. **CHE COSA OCCORRE SAPERE SU NovoNorm**
Il vostro medico vi parlerà del NovoNorm spiegandovene i rischi e i benefici.
Si prega di leggere questo foglio illustrativo molto attentamente prima di iniziare ad utilizzare NovoNorm. Se avete domande, siete invitati a rivolgervi al vostro medico o al farmacista per ottenere ulteriori informazioni.

3. **CHE COS'È NovoNorm?**
Principio attivo ed eccipienti
Il principio attivo è la repaglinide. NovoNorm contiene inoltre i seguenti eccipienti:
Cellulosa microcristallina (E460), fosfato di calcio monoidrogenato anidro, amido di mais, amberlite (polacrilin potassio), povidone, glicerolo 85%, magnesio stearato, meglumina, poloxamer, ossido di ferro rosso (E172): colore delle compresse da 2 mg.

Forma farmaceutica e contenuto
Sono disponibili compresse in tre concentrazioni. Le concentrazioni sono 0,5 mg (compresse bianche), 1 mg (compresse gialle) e 2 mg (compresse rosse). Sono disponibili 3 flaconi di differenti dimensioni contenenti ciascuna 100, 500 o 1000 compresse. Sono disponibili anche 4 confezioni in blister ciascuna contenente: 30, 90, 120 360 compresse.

Gruppo farmacoterapeutico
NovoNorm è un antidiabetico orale.

4. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORE**
Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsværd, Danimarca.

5. **PERCHÉ VI È STATO PRESCRITTO NovoNorm**
Il diabete tipo 2 è una malattia in cui il pancreas non produce sufficiente insulina per controllare il livello di glucosio nel sangue. Il diabete tipo 2 è anche conosciuto come diabete mellito non insulinodipendente (NIDDM) o diabete dell'adulto. NovoNorm aiuta il pancreas a produrre una maggiore quantità di insulina in relazione ai pasti ed è impiegato per il controllo del diabete. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 va effettuato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico. Il trattamento con NovoNorm del diabete tipo 2 deve essere iniziato quando la dieta, l'attività fisica e la riduzione di peso non sono sufficienti, da soli, a controllare (o ridurre) i livelli di glucosio nel sangue.

6. **PRIMA DI UTILIZZARE NovoNorm**

NovoNorm non deve essere utilizzato se:
- siete a conoscenza di essere allergici alla repaglinide (il principio attivo presente in NovoNorm) o ad uno degli eccipienti di NovoNorm
- avete il diabete tipo 1 (diabete mellito insulinodipendente)
- siete soggetti a chetoacidosi diabetica
- siete in gravidanza o state programmando di iniziarne una
- state allattando
- avete meno di 12 anni
- avete una grave malattia renale o epatica
- assumete farmaci che che influenzano la metabolizzazionedi NovoNorm nell'organismo. Consultate il vostro medico o il vostro farmacista

Informate il vostro medico se:

- avete problemi al fegato o ai reni
- state per essere sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o siete stati recentemente affetti da grave malattia o infezione,

in questi casi il diabete può non essere più sotto controllo.
Il vostro medico vi informerà se il NovoNorm non è idoneo per voi a causa della presenza di una delle condizioni sopra descritte.

E' consigliabile prendere precauzioni per evitare episodi ipogliocemici durante la guida. Ciò è particolarmente importante se avete una ridotta o assente capacità di avvertire i sintomi dell'ipoglicemia o se andate incontro a frequenti episodi ipoglicemici. In tali circostanze l'opportunità di guidare deve essere ben valutata.

7. **E' POSSIBILE ASSUMERE NovoNorm CON ALTRI FARMACI?**

Il fabbisogno di NovoNorm può variare se assumete altri farmaci.

Avvisate il vostro medico curante se state assumendo uno dei seguenti farmaci o altri medicinali di cui non siete certi:

- inibitori delle monoamino ossidasi (utilizzati per il trattamento della depressione)
- beta-bloccanti non selettivi (utilizzati per il trattamento della ipertensione e di alcune malattie cardiache)
- ACE inibitori (utilizzati per il trattamento di alcune malattie cardiache)
- salicilati (aspirina)
- octreotide
- FANS
- steroidi anabolizzanti e corticosteroidi
- contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite)
- tiazidi
- danazolo
- ormoni tiroidei (utilizzati per il trattamento dei pazienti con diminuita produzione degli ormoni tiroidei)
- simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma)
- antimicotici come il chetoconazolo
- antibatterici come l'eritromicina
- alcuni farmaci che possono innalzare il livello degli enzimi epatici, come la rifampicina o la fenitoina, possono ridurre l'efficacia di NovoNorm

Il vostro fabbisogno di NovoNorm può variare se bevete alcolici.

8. **L'USO DI NovoNorm**

E' importante che utilizziate NovoNorm in base alle istruzioni fornitevi dal medico. Non assumete dosaggi di NovoNorm superiori a quelli prescritti dal vostro medico.

NovoNorm va assunto prima di ogni pasto principale. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua. Il vostro medico curante stabilirà la dose iniziale. La dose iniziale di solito è di 0,5 mg subito prima di ogni pasto principale. La dose può essere modificata dal vostro medico fino a un massimo di 4 mg prima di un pasto principale. La massima dose giornaliera consigliata è di 16 mg.
Se dimenticate una dose, prendete la successiva come al solito, ma senza raddoppiarla.

Il vostro medico può prescrivere NovoNorm in associazione con metformina, un altro antidiabetico orale.

Poiché NovoNorm non è stato studiato in pazienti di età inferiore ai 18 anni o superiore ai 75, in questi pazienti l'uso di NovoNorm é sconsigliato. Questo è valido anche per i pazienti con patologia apatica di moderata-grave entità.

9. **EMERGENZE E SOVRADOSAGGIO**

Se assumete una dose eccessiva di antidiabetici orali, la vostra glicemia può diventare troppo bassa e determinare un episodio ipoglicemico. I sintomi dell'ipoglicemia comprendono:

- cefalea
- vertigini
- stanchezza
- palpitazioni cardiache
- nervosismo e tremori
- nausea
- sudorazione

Nel caso compaia uno di questi sintomi, ingerite zollette di glucosio o di zucchero oppure bevete una bevanda zuccherata e dopo riposatevi. Se peggiorate, contattate immediatamente il vostro medico oppure il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.
Se gli episodi ipoglicemici non sono curati, possono diventare molto seri e provocare cefalea, nausea, vomito, disidratazione, perdita di coscienza ed anche problemi più seri.

10. **AVETE EFFETTI INDESIDERATI?**

NovoNorm può determinare ipoglicemia.

Gli effetti indesiderati, oltre a quelli relativi ad episodi ipoglicemici, sono solitamente lievi e transitori e possono comprendere sintomi gastrointestinali quali:

- dolori addominali
- diarrea
- nausea
- vomito
- stitichezza

I seguenti episodi si sono verificati in rari casi in pazienti trattati con questo farmaco, ma non sono necessariamente correlati con la sua assunzione:

- disturbi della vista
- aumento degli enzimi epatici

Alcuni pazienti sono allergici ai farmaci. I sintomi sono eruzione cutanea e prurito. In questi casi contattate immediatamente il vostro medico.

Riferite al vostro medico la comparsa di qualsiasi effetto collaterale non menzionato in questo foglio illustrativo

11. **COME CONSERVARE NovoNorm**

Conservate NovoNorm in un luogo asciutto, nella confezione originale accuratamente chiusa.

Non utilizzatelo dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

12. **ULTIMA REVISIONE DEL TESTO**

99A1413

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DE LUCA
Via A. Herio, 21

◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A

◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)

◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonv. Occidentale, 10

◇ **TERAMO**
LIBRERIA DE LUCA
Via Riccitelli, 6

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69

◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICÒ
Via A. Daniele, 27

◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 70/A

◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31

◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C

◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11

◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30-32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47

◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71

◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29-33

◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA
Via Raiola, 69/D

◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253

◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo

◇ **NAPOLI**
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20-23
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168-170
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18

◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;

◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi

◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
GIURIDICA EDINFORM
Via delle Scuole, 38

◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15

◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5

◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16-18

◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12

◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Berengario, 60

◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D

◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160

◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M

◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16

◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A

◇ **TRIESTE**
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)

◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
LIBRERIA EDICOLA CARINCI
Piazza Madonna della Neve, s.n.c.

◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28-30

◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8

◇ **ROMA**
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA EDITALIA
Via dei Prefetti, 16 (Piazza del Parlamento)
LIBRERIA LAURUS ROBUFFO
Via San Martino della Battaglia, 35
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68-70
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027

◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4

◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10

◇ **VITERBO**
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Loc. Pietrare
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37-38

◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA DI A. TERENGHI & DARIO CERIOLI
Galleria E. Martino, 9

◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI - DI VIALE
Viale Matteotti, 43/A-45

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA LORENZELLI
Via G. D'Alzano, 5

◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13

◇ **BRESSO**
LIBRERIA CORRIDONI
Via Corridoni, 11

◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4

◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15

◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Pulicelli, 1 (ang. p. risorgimento)
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8

◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA - DI LAZZARINI
Corso Mart. Liberazione, 100/A

◇ **LIPOMO**
EDITRICE CESARE NANI
Via Statale Briantea, 79

◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32

◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32

◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 13-15

◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4

◇ **PAVIA**
LIBRERIA GALASSIA
Corso Mazzini, 28

◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA - DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4-5-6

◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8

◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6

◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34

◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Via Ugo Bassi, 38

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81-83

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE I.C.A.P.
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122

◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14

◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10

◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32

◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17

◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

◇ **VERCELLI**
CARTOLIBRERIA COPPO
Via Galileo Ferraris, 70

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16

◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Corso Garibaldi, 38/A

◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14

◇ **FOGGIA**
LIBRERIA PATIERNO
Via Dante, 21

◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126

◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30-32

◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19

◇ **SASSARI**
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42

SICILIA

◇ **ACIREALE**
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8-10
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194

◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17

◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111

◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106-108

◇ **CATANIA**
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56
LIBRERIA RIOLO FRANCESCA
Via Vittorio Emanuele, 137

◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132-134

◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55

◇ **PALERMO**
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15-19
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA DARIO FLACCOVIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225

◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259

◇ **SIRACUSA**
LA LIBRERIA DI VALVO E SPADA
Piazza Euripide, 22

◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **FIRENZE**
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46/R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22/R
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84-86/R

◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA
Via Mille, 6/A

◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23-27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B

◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45-47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37

◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19

◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25

◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via delle Terme, 5-7

◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41

◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53

◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **BELLUNO**
LIBRERIA CAMPDEL
Piazza Martiri, 27/D

◇ **CONEGLIANO**
LIBRERIA CANOVA
Via Cavour, 6/B

◇ **PADOVA**
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42

◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31

◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI
EDITORIALI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin

◇ **VERONA**
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5

◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato · Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1999

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1999
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1999 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1999

PARTE PRIMA · SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale L. **508.000**
- semestrale L. **289.000**

Tipo A1 · Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale L. **416.000**
- semestrale L. **231.000**

Tipo A2 Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:
- annuale L. **115.500**
- semestrale L. **69.000**

Tipo B · Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale L. **107.000**
- semestrale L. **70.000**

Tipo C Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale L. **273.000**
- semestrale L. **150.000**

Tipo D Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale L. **106.000**
- semestrale L. **68.000**

Tipo E Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale L. **267.000**
- semestrale L. **145.000**

Tipo F *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):
- annuale L. **1.097.000**
- semestrale L. **593.000**

Tipo F1 Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):
- annuale L. **982.000**
- semestrale L. **520.000**

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale · *parte prima* · *prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1999.*

Prezzo di vendita di un fascicolo separato della *serie generale*	L.	**1.500**
Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	**2.800**
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	**162.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.500**

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	**105.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo separato	L.	**8.000**

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1999
(Serie generale · Supplementi ordinari · Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	**1.300.000**
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	**1.500**
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	**4.000**

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	**474.000**
Abbonamento semestrale	L.	**283.000**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	**1.550**

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato · Piazza G. Verdi, 10 · 00100 ROMA

Ufficio abbonamenti	Vendita pubblicazioni	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 06 85082149/85082221	☎ 06 85082150/85082276	☎ 06 85082146/85082189	☎ 167-864035